

A. VERCRUYSSSE - D.L. MASSART

TOXICOLOGISCHE EN BROMATOLOGISCHE PROBLEMEN
IN VERBAND MET METHYLBLOED IN VIS

Overdruk uit :

„Farmaceutisch tijdschrift voor België”
50e jaargang, nummer 4, juli-aug. 1973

VLIZ (vzw)
VLAAMS INSTITUUT VOOR DE ZEE
FLANDERS MARINE INSTITUTE
Oostende - Belgium

TOXICOLOGISCHE EN BROMATOLOGISCHE PROBLEMEN IN VERBAND MET METHYLKWIK IN VIS

De publieke opinie is de laatste tijd erg in beroering gebracht door het feit dat de aandacht werd getrokken op de aanwezigheid van bepaalde kwikverbindingen in vis en ander voedsel van mariene oorsprong. Nog nooit te voren was bij ons in België op zo direkte wijze een zo belangrijk onderdeel van de voeding en ons dieet in het gedrang gebracht.

Een dergelijke conclusie met betrekking tot de beperking van deze soort voeding kan nochtans maar worden genomen na grondige bromatologische en toxicologische studie.

De kennis en het probleem van de giftigheid van kwik en zijn verbindingen is niet van recente aard. Behalve de kennis van oudsher van de giftigheid van kwikdampen en het sublimaat zijn zich, vooral gedurende de laatste 20 jaar, een aantal acuut verlopende vergiftigingen met organische kwikverbindingen komen voegen.

In 1953 werden onder de bevolking welke woont en leeft in de omgeving van de Minamata Baai (Japan) een aantal zeer ernstige aandoeningen met neurologische afwijkingen gesignaleerd. Epidemologische studies uitgevoerd door de Kumamoto Prefecture University konden een verband leggen tussen de ziekteverschijnselen en het eten van vis uit de nabije Minamata Baai. Dit eerste rapport werd later door klinische en pathologische studies van de afwijkingen bevestigd en aan de hand van de analyseresultaten bewezen.

Deze ziekte waarover zeer uitgebreide literatuur bestaat werd als de „Minamata disease” bekend en werd veroorzaakt door lozing van kwikverbindingen door een chemisch bedrijf (vinylchloride en acetaldehyde produktie) in de Minamata Rivier en Baai. In de periode tussen 1953 tot 1960 werden 111 geïntoxiceerden opgetekend. Onder deze 111 gevallen zijn de 19 kinderen gerekend welke congenitale afwijkingen hebben opgelopen tengevolge van het eten van besmette vis door de moeder. Kurland en medewerkers (1) wijzen erop dat 25 van de 40 betrokken families dagelijks vis of schaaldieren aten (200 g per dag). De mariene organismen in de Minamata Baai, in leven, bevatten ongeveer 10 ppm Hg (vers gewicht).

Een gelijkaardig ongeval heeft zich voorgedaan in Niigata (Japan) langs de Agonarië. Ook hier werden organische kwikverbindingen langs de voeding opgenomen en waren oorzaak van een aantal vergiftigingen. In Japan zijn ongeveer 150 personen rechtstreeks of onrechtstreeks aan deze Minamata ziekte overleden.

Andere acute intoxicaties zijn te vermelden. Deze incidenten zijn vooral te wijten aan het gebruik of misbruik van organische kwikverbindingen als fungicidebedekking bij zaaigranen. Dergelijke gevallen zijn beschreven en bekend in Irak, Pakistan, Guatemala en U.S.A. (Alamogordo).

Al deze voorvallen hebben de aandacht getrokken op Hg als een pollutant in het leefmilieu.

In de jaren 1960 werden in Zweden hoge concentraties Hg aangetroffen in zeevogels, roofvogels en andere diersoorten.

In 1967 werd door de Swedisch Medical Board het verbod van verkoop van vis uit een 40-tal meren en rivieren opgelegd. Dit verbod ging samen met het vaststellen van grote hoeveelheden Hg verbindingen in vis welke in die wateren leeft. In U.S.A. en Canada werden deze problemen niet over het hoofd gezien en werd een gelijkaardig verbod voor visvangst uit Lake Saint Claire en Lake Erie opgelegd. Onderzoeken uitgevoerd in Nederland, Gr.-Brittanië, Denemarken, Finland wijzen eveneens op het potentieel gevaar van Hg-verbindingen in het leefmilieu. Dit potentieel gevaar door een aantal factoren (zoals te hoge lozing en de omzetting van anorganische verbindingen naar methyalkwik verbindingen) veroorzaakt kan door niemand worden ontkend. De vraag blijft echter nog steeds of dit onmiddellijke gevolgen voor de mens met zich mede brengt. Of de mens zich met de in de natuur aanwezige concentraties Hg-verbindingen chronisch verloopende intoxicatietoestanden kan bezorgen? Waar de veiligheids-grens in verband met de voeding moet worden gelegd? De vragen worden beantwoord aan de hand van toxicologische en bromatologische gegevens.

1. De verschillende kwikverbindingen.

Men moet erop wijzen dat in tal van publicaties nogal verwarrend over „kwik” wordt gesproken. In veel gevallen worden benamingen als kwik, totaal kwik, anorganisch kwik, metallisch kwik, organisch kwik, methyl- of alkylkwik en zelfs kwikzilver door elkaar gebruikt. Nu is het maken van een onderscheid tussen de verschillende kwikverbindingen van enorm belang voor wat betreft de toxicologie.

We maken een onderscheid tussen :

1. *Metallisch kwik* (kwikzilver) : in gebruik in apparatuur, in relais, in amalgamen, als kwikkathode in Cl_2 - en NaOH -bereidingen en in lampen.
2. *Anorganisch kwik* : met een onderscheid in éénwaardige- en tweewaardige verbindingen (vb. sublimaat, kalomel en kwikoxide).

3. *Organische kwikverbindingen* met algemene formule R-Hg-X .

In deze formule is R een organisch radicaal en X stelt een anorganisch of organisch gedeelte voor waarin een dissocieerbaar waterstofatoom aanwezig is. Bij de anorganische radicalen vinden we chloriden, bromiden, cyaniden en fosfaten. Het organisch gedeelte kan een acetaat, salicylaat, ureum, thio-ureum, formamide, dicyaandiamide, pentachloorfenolaat, 8-hydroxychinolaat of 2,3-dihydroxypropylmercaptide zijn. Het anion is gedeeltelijk, alhoewel veel minder, verantwoordelijk voor de eigenschappen van de molecule. De R-groep speelt de grootste rol.

- 3.1. De Alkylkwik(II)verbindingen : methyl- en ethylkwik, de antiseptica zoals natriummethylmercurithiosalicylaat Thiomersal (WHO), de diuretica welke als propylkwikderivaten kunnen worden beschouwd zoals Mersalylthio-phylline (WHO) en ethylkwikcyaandiamide (fungicide).
- 3.2. De Alkylalkoxykwik(II)verbindingen : methoxyethylkwik en ethoxyethylkwik. Het is een groep waar vooral fungiciden in voorkomen.

- 3.3. De Arylkwik(II)verbindingen : fenylkwikacetaat, tolylkwikacetaat, fenylkwikureum. Deze verbindingen zijn de voornaamste ingredienten van fungicideformulaties.

Deze kwikverbindingen komen hoofdzakelijk langs lozingen of storting in ons leefmilieu terecht. Het gebruik van kwikderivaten in de land- en tuinbouw komt deze grote hoeveelheid aanvullen. In de voedselketens zowel te land als in het water worden de Hg-verbindingen op het eindpunt van de ketens aangeconcentreerd. Ze voegen zich bij de concentraties aan kwik welke er reeds op natuurlijke wijze aanwezig zijn. Bovendien grijpt in het leefmilieu een zeer belangrijke omzetting van de kwikverbindingen plaats. Deze metabolisatie van anorganische kwikverbindingen werd voor het eerst door Jensen en Jernelöv (2) beschreven. Wood en medewerkers (3) hebben nadien aangetoond dat de biologische methylering van anorganisch kwik zowel langs enzymatische als niet enzymatische weg (Vit. B12) wordt uitgevoerd. De regeneratie van het gebruikte Vit. B12 geschiedt enzymatisch door bepaalde bacteriën (*Methanobacterium omelianskii*). De organische aryl- en alkylalkylkwikverbindingen worden in dezelfde omzetting ingeschakeld na voorafgaande chemische of biologische afbraak in anorganisch tweewaardige Hg-verbindingen. Het uit de reactie ontstane dimethylkwik is vluchtig (kpt 86°), bezit lipofiele eigenschappen maar wordt bij zure pH (reeds bij pH 4,6) ontbonden in methylkwik welke complexen vormt met anionische groepen.

2. Toxiciteit van de verschillende kwikverbindingen.

2.1. Metallisch kwik.

De meest schadelijke gevolgen van kwik ondergaat de mens in de dampfase (M.A.K. 0,05 mg/m³), het metallisch kwik is oraal genomen praktisch ongiftig (dosis tot 100 g werden zonder gevaar verdragen).

De biochemische activiteit en de toxiciteit van kwik in het menselijk organisme worden aan het tweewaardig kwikion en zijn vet-oplosbaarheid toegeschreven. Dit ion bezit een zeer sterke affiniteit voor de thiolgroepen van de enzymen, in mindere mate worden ook de carbonyl- en hydroxylgroepen van die enzymen aangetast.

Kwikdampen diffunderen snel door de longalveolen, na absorptie wordt het metallisch kwik traag naar het mercuri-ion geoxideerd.

Acute vergiftigingen met Hg-dampen komen zelden voor, in gevallen van chronische intoxicatie zijn tremor, psychologische afwijkingen en proteïnurie de voornaamste en duidelijkste symptomen te noemen.

2.2. De Anorganische zouten.

De toxiciteit van de anorganische zouten staat in betrekking tot de mogelijkheid van hun absorptie. Het onoplosbare en lange tijd als laxans gebruikte kalomel is relatief ongiftig. Daarentegen zijn de tweewaardige zouten zeer giftige verbindingen. De lethale dosis voor mercurichloride is gelegen tussen 0,2 - 1,0 g voor een volwassen persoon. De M.A.K. waarde voor de anorganische zouten en bedoeld als giftig langs de ademhalingswegen is op 0,1 mg/m³ vastgesteld. De symptomen bij een acute intoxicatie zijn toe

te schrijven aan het irriterend vermogen en de corrosie op alle weefsels met het vergift. De chronische intoxicatie omvat lever- en nierbeschadiging. Berlin en Ulberg (4) hebben de verdeling in de muis bij middel van met Hg^{203} gemerkt mercurichloride bestudeerd. Ze vinden het kwik vooral geaccumuleerd in de nier, lever, myocardium, darmwand, het opperste gedeelte van de luchtwegen, de mond en de huid. De opname door de hersenen was veel trager en zekere delen van de hersenen, de testes, de huid, het mond-slijmvlies en de nieren houden het kwik veel langer vast.

2.2. *De Organische kwikverbindingen.*

2.3.1. *De Arylkwikverbindingen*

De orale toxiciteit (LD 50) voor de muis van fenylmercuriacetaat is 13 mg/kg lichaamsgewicht voor de rat 10 mg/kg lichaamsgewicht. In voedingsstudies kwam de accumulatie in de lever en nier tot uiting. Deze opstapeling was tot 40 à 50 maal hoger dan met gelijke hoeveelheden mercuriacetaat.

De urinaire excretie geschiedde onder vorm van anorganisch kwik (4).

2.3.2. *De Alkyloxyverbindingen*

De alkyloxyverbindingen worden aan de koolstof-kwikbinding gebroken en er wordt ethyleen en anorganisch kwik gevormd. De toxicologie van de alkyloxyverbindingen kan aan die van de arylkwik- en de anorganische kwikverbindingen worden gelijk gesteld. Een voorwaarde voor hun giftigheid bij de mens blijft de mogelijkheid van hun absorptie wanneer oraal genomen.

2.3.3. *De Alkylkwikverbindingen*

Het belang van deze groep alkylverbindingen is sterk te onderstrepen. Of-schoon het grootste gedeelte van het in het leefmilieu geloosde kwik van anorganische aard is wordt het zeer vlug in het biologisch milieu tot alkylkwikverbindingen omgezet. Een groot gedeelte van het kwik, welke in het dierlijk weefsel wordt aangetroffen, is dan ook aanwezig onder de vorm van methylkwik. Op die wijze komen natuurlijk deze verbindingen in de voeding binnen met de mogelijkheid van toxische gevolgen. In dit verband moet vooral naar chronische toxische effecten worden uitgezien.

De acute toxiciteit (LD 50) van het methylkwikchloride oraal voor de rat bedraagt 58 mg/kg lichaamsgewicht voor het methylkwikdicyaandiamide een eveneens veel gebruikt zaadontsmettingsmiddel is de waarde 26 mg/kg lichaamsgewicht.

De chronische toxiciteitstesten (10-19 dagen) bij katten, honden en konijnen wijzen op het ontstaan van neurologische afwijkingen bij deze dieren bij orale voeding waarbij dagelijks 0,4-1 mg Hg/kg lichaamsgewicht wordt gegeven (5). Berglund en Berlin (6) hebben bij voedingsstudies bij ratten met 0,2, 1 en 5 ppm methylkwikdicyaandiamide in hun voeding geen gewichtsverlies, gedragsstoornissen of pathologische afwijkingen opgemerkt.

Het effect van alkylkwikverbindingen op de reproductie is zeer intens bestudeerd. Matsumoto (7) heeft in histologische onderzoeken van rattenembryonen afwijkingen vastgesteld in de hersenen waarbij het cerebellum duidelijk meer was aangetast dan de cortex. Dosissen methylkwikchloride van 2 of 20 mg per kg lichaamsgewicht werden toegediend op de 9e, 10e en 11e dag van de dracht. Afwijkingen waren reeds duidelijk bij de kleinste dosis. Zeer belangrijk waren de veranderingen, over gans de hersenen verdeeld, bij de hoogste concentraties.

De gegevens van de toxiciteit bij de mens, zowel acute als chronische, worden gehaald uit de ongevallen in de Minamata Baai en de Agonarië en verschillende andere accidenteel veroorzaakte vergiftigingen. De symptomen bij vergiftiging met alkylkwikverbindingen zijn uitgesproken op het zenuwstelsel gelokaliseerd. De ziekte start met een vermindering van gevoel in de extremiteiten, de lippen en de tong, tremor en ataxia, beperking van het gezichtsveld en gehoor. Meestal zijn deze afwijkingen irreversibele stoornissen, uitzondering maken toch de motorische functionele afwijkingen. Methylkwikverbindingen worden snel en praktisch volledig langs de orale weg in het menselijk organisme geabsorbeerd. Studies met radio-actief (Hg^{203}) gemerkt methylkwikchloride (8) wijzen op een 100 % absorptie. De excretie geschiedt voornamelijk langs de nier en de faeces. De faeces is in dit verband de voornaamste weg (40 à 50 %) alhoewel in functie van de tijd de excretie langs de urinewegen belangrijker wordt (boven 10 %). De biologische half-time van deze verbindingen is gelegen tussen 70 en 74 dagen. Dit komt overeen met een excretie van 1 % per dag van de totale hoeveelheid in het organisme aanwezig.

Eenmaal geabsorbeerd wordt methylkwik preferentiëel aan de rode bloedcellen gebonden. Het dringt gemakkelijk door de bloed-hersen barrière (15 % van het totaal Hg gehalte accumuleert in de hersenen) en langs de placenta in de foetus (foetaal bloed bevat een 20 % hoger gehalte dan het bloed van de moeder). Zeer in het oog springend is ook de accumulatie welke zich in de haren voordoet.

Genetische effecten (9) in de vorm van breuk in chromosomen en veroorzaakt door het eten van vis bij de mens zijn beschreven. Theoretisch kunnen deze genetische invloeden zowel op somatische als de geslachtscellen pre- en postnataal optreden. Analoge effecten zijn waargenomen in planten en andere diersoorten.

Wat zijn de concentraties aan methylkwik in het menselijk organisme waarvan toxische gevolgen zijn te vrezen?

Het kwikgehalte van organen van 10 patienten welke stierven aan de Minamata-ziekte waren (1) :

lever	tussen 36 en 71 ppm
nier	tussen 13 en 144 ppm
hersenen	tussen 5 en 21 ppm

De overlevingstermijn varieerde tussen 19 en 90 dagen.

Het merendeel van deze mensen was afgesteld op een voeding van vis bevattende minimaal 10 ppm, maximaal 100 ppm methylkwik. Minimaal werd 200 gram vis of schelpdieren per dag verbruikt.

Löfroth (10) geeft een overzicht van de gepubliceerde onderzoeken bij de mens en legt de relatie tussen de dagelijkse inname van methylkwik en de concentratie in de rode bloedcellen en in de haren.

Uit een geheel van studies (11) kan worden geconcludeerd dat personen welke in aanraking zijn met methylkwik verbindingen (meestal langs de

voeding) en geen klinische symptomen vertonen rode bloedcellenconcentraties kunnen hebben van 0,4 μg methylkwik/g. De hoeveelheden in dezelfde groep personen in de haren zijn gelegen tussen 50 μg en 200 $\mu\text{g/g}$. Zowel de rode bloedcellen als de haren kunnen als indicator orgaan worden genomen voor vergiftigingen. Intoxicaties zijn bijgevolg te verwachten bij bloedcellenconcentraties boven 0,4 $\mu\text{g/g}$ en concentraties in de haren boven 100 $\mu\text{g/g}$.

Het is niet gekend van kinderen of hun gevoeligheid moet betrokken worden op hun gewicht. In verband met de prenatale effecten moet worden opgemerkt dat in Minamata 22 kinderen met afwijkingen typisch voor een methylkwikvergiftiging werden geboren van moeders welke geen enkel symptoom van kwikvergiftiging hadden getoond. Dit zou er op wijzen dat de foetus en speciaal het zenuwstelsel veel gevoeliger is dan de volwassene. We kunnen besluiten dat de alkylkwikverbindingen zeer gevaarlijke stoffen zijn. Hun M.A.K.-waarde is namelijk op 0,01 mg/m³ vastgesteld. Deze grensconcentratie moet worden aangezien als een no-effekt level voor volwassenen en gezonde personen in contact met deze derivaten gedurende een normale werkdag 8 uren en middelmatige arbeid (ademvolume).

Betrokken op wat geldig is voor een ganse bevolking (alle leeftijdsgroepen en de mogelijke foetale invloeden) heeft de tweede expertengroep de volgende conclusies getrokken. Ze gaan uit van de laagste toxische hoeveelheid (no-effektlevel) namelijk 0,4 $\mu\text{g/g}$ rode bloedcellen en berekenen met een veiligheidsfactor 10 de aanvaardbare hoeveelheid kwik in de rode bloedcellen. Deze waarde wordt 0,04 $\mu\text{g/g}$ rode bloedcellen, ze is afkomstig van een dagelijkse inname van 0,03 mg methylkwik/dag of 0,4 $\mu\text{g/kg}$ lichaamsgewicht per dag.

3. *De analysemethoden met betrekking tot toxicologische en bromatologische problemen.*

Wegens het grote belang om vanuit het toxicologisch standpunt een onderscheid te maken tussen anorganische en organische verbindingen zullen de gebruikte analytische technieken hierop een antwoord moeten geven.

We zullen de technieken dan ook rangschikken in methoden voor bepaling van totaal kwik en methylkwikverbindingen.

3.1. *Methoden voor bepaling van methylkwik in biologisch materiaal.*

Vooraf Westoö (12) en een aantal japanese auteurs hebben in dit gebied baanbrekend werk gepresteerd.

Een algemeen principe wordt in al deze methoden teruggevonden. Na fijnmalen van het biologisch materiaal wordt een halogeenzuur toegevoegd, met de bedoeling methylkwikhalogeniden te vormen. Deze laatste verbindingen zijn oplosbaar in organische solventen. Voor de extractie wordt benzeen tolueen, chloroform of ethylacetaat aangewend. Op de extractie volgt een zuiveringsstap die wordt uitgevoerd door de extractie uit de organische laag naar een waterlaag waarin een wateroplosbaar zwavelverbinding aanwezig is (Cysteïne of glutathion). Na aanzuren van de waterige laag kunnen de methylkwikverbindingen opnieuw in een organische

fase worden overgebracht. Het analytisch gedeelte wordt ofwel door gaschromatografie (electron capture of vlamionisatie) of dunlaagchromatografie uitgevoerd. De detectielimiet is gelegen rond 5 ng/g voor een monster van 10 gram. De precisie is 3 % voor hoeveelheden boven 0,05 mg/kg (10 g monster).

3.2. Methoden voor bepaling van totaalkwik.

3.2.1. *Kolorimetrische methode na natte destructie en extractie met dithizon.*
Een aantal varianten bestaan op de reeds zeer lang gebruikte methoden. De destructie van het monster geschiedt bij kamertemperatuur in zuur oxiderend midden. De extractie met dithizone gekoppeld aan een aantal zuiveringsstappen laat een kolorimetrische bepaling toe. Gevoeligheid van de dithizon-methode is 1 μg in een monster van 10 g.

3.2.2. *Atomaire absorptie.*

Het kwik in het monster wordt in deze techniek in de gasfase omgezet. Het kwikdamp wordt vervolgens aan atomaire absorptie onderworpen. Het enig onderscheid in de verschillende varianten in gebruik bij deze methode is de wijze waarop Hg in de dampfase wordt overgebracht. Ofwel wordt het kwik na extractie aan pyrolyse onderworpen en de kwikdampen in het atomaire absorptietoestel gestuurd.

Andere technieken maken gebruik van een directe verbranding van het monster. De Hg-dampen worden vervolgens geabsorbeerd in een permanganaatoplossing. Na vrijstellen van het kwik wordt deze in het atomaire absorptietoestel gebracht.

Verscheidene Hg-absorptiemeters zijn in de handel. Ze bevatten als karakteristiek de absorptiecel (veelal uit plastische stof) welke de normale brander in de klassieke atomaire absorptie vervangt.

De detectielimiet is ongeveer 10 ng/g voor 0.1 ml monster (vb. bloed).

3.2.3. *Neutronen activering.*

Neutronen activeringsanalyse is een methode waarbij het te analyseren monster in een nucleaire reactor bestraald wordt met neutronen.

Daarbij vangen de kernen van de kwikatomen een neutron. De zo ontstane nieuwe kern is niet stabiel, t.t.z. zij is radioactief en vervalt door uitzending van β en γ straling naar een andere wel stabiele kern. De aard (energie) van de straling is kenmerkend voor de oorspronkelijke atomen, in dit geval dus de oorspronkelijke kwikatomen. De hoeveelheid straling anderzijds is een kwantitatief kenmerk en laat dus toe het aantal oorspronkelijke kwikatomen te bepalen, anders gezegd de kwikconcentratie te bepalen. Men kan de analyse hetzij destructief hetzij niet destructief uitvoeren. In het eerste geval wordt na de bestraling het radioactieve kwikisotoop afgezonderd en gemeten, in het tweede geval wordt rechtstreeks gemeten met behulp van detectoren met hoge resolutie, zodat een onderscheid kan gemaakt worden tussen stralingen met verschillende γ -energie. Deze energie is immers kenmerkend voor de verschillende isotopen.

Een der grootste moeilijkheden van sporenmetaalanalyse, namelijk het ver-

mijden voor contaminaties, die aanleiding zouden geven tot artificieel grote resultaten, wordt door dergelijke methode in grote mate omzeild. Inderdaad, na de activering kan een eventuele contaminatie geen kwaad meer vermits hetgeen men meet nu het radioactieve isotoop is.

3.3. Accuraatheid van de technieken.

Een der grootste moeilijkheden bij het interpreteren van de resultaten die in de literatuur verschenen zijn is van analytische aard. Men beschikt slechts sinds relatief korte tijd over methodes voor de analyse van kwik waarin enig vertrouwen kan worden gesteld. Nochtans bestaat er sinds verschillende tientallen jaren een duidelijke interesse in de analyse van kwik in voedsel en in biologisch materiaal. De daarbij aangewende methodes werden meestal op nauwkeurigheid en accuraatheid onderzocht door de auteurs die ze toepasten. Niettemin zijn de variaties tussen de resultaten bereikt door verschillende auteurs zo groot dat men bijna verplicht is aan te nemen dat er systematische analytische fouten werden gemaakt. Elke analyticus die vertrouwd is met sporenanalyse weet trouwens dat hij zeer omzichtig moet zijn vooraleer aan te nemen dat een methode accurate resultaten levert. De uiteindelijke test bestaat erin delen van een vooraf grondig gehomogeniseerd monster uit te besteden aan een aantal verschillende laboratoria die met hun eigen methoden en zonder van de resultaten van de andere deelnemers op de hoogte te zijn, de analyse uitvoeren. De vergelijking van al de resultaten laat dan toe na te gaan in hoeverre inderdaad de verschillende methodes correcte resultaten leveren.

Dergelijke vergelijkende studies worden ook voor kwik uitgevoerd.

De resultaten van de analyse door verschillende methodes van een plantaardige standaard geeft aanleiding tot de conclusies : „methods disagree” en „inconsistent results” (13).

De International Atomic Energy Agency trad eveneens als sponsor op voor een dergelijke vergelijkende studie. Ditmaal werd meel gekozen als te analyseren materiaal. De resultaten, zijn weergegeven in onderstaande tabel (14).

<u>Lab. no</u>	<u>p.p.b.</u>	<u>Lab. no</u>	<u>p.p.b.</u>
1	80,0	11	< 40
2	61,3	12	51,8
3	105,5	13	< 5.000
4	37,5	14	30,3
5	41,2	15	32,3
6	301,4	16	32,7
7	43,0	17	295,3
8	43,8	18	270,0
9	33,0	19	247,0
10	40,5	20	25,5

Men stelt vast dat van de 18 laboratoria die een kwantitatief resultaat weergeven er 5 zijn die een duidelijk foutief resultaat afleveren. Voor de

overige gaat het resultaat van 25,5 tot 80,0. Het betreft hier nochtans resultaten gepubliceerd in 1971, dus zeer recent, en bekomen door uiteraard zeer gespecialiseerde laboratoria. Wij zullen verder zien dat de voorgestelde normen variëren van 0,2 ppm tot 0,7 ppm. Gezien de spreiding op de resultaten bekomen voor één en hetzelfde staal kan men zich afvragen welke de waarde van deze normen is.

Gezien de voorgestelde normen uiteindelijk berusten op correlatie tussen het al of niet vaststellen van klinische verschijnselen en gehalten in rode bloedlichaampjes enz. is het inderdaad duidelijk dat reeds aan het uitgangspunt een grote twijfel moet bestaan over de waarde van de conclusies. Het is nu wel zo dat een groot deel van de resultaten die in dit artikel besproken worden afkomstig is van Nederlandse en Zweedse analitici die men tot de grote specialisten op hun gebied mag rekenen. Wij zijn dan ook geneigd aan deze resultaten een relatief groot vertrouwen te schenken. Het is echter heel vaak niet duidelijk in andere gevallen hoe goed een resultaat is. Dit is zeker het geval wanneer het oudere resultaten betreft. Zo werd een groot deel van de toxicologische conclusies bekomen uitgaande van de Japanse Minamata resultaten die bereikt werden met de oudere dithizonmethode. Ons inziens mag men wat de absolute resultaten betreft in het algemeen op een factor 2 onzekerheid rekenen. Relatieve resultaten, t.t.z. vergelijkingen uitgevoerd door een en hetzelfde laboratorium bieden meer zekerheid. Wij zijn dan ook van oordeel dat een reëvaluatie van de verschillende conclusies en normen zich zal opdringen van zodra de verschillende technieken echt betrouwbaar zijn geworden.

4. *Kwik in het leefmilieu.*

Kwikipollutie blijkt vooral in het water belangrijk te kunnen zijn. Er zijn slechts heel weinig indicaties over bodempolluties.

Op wereldschaal is kwikipollutie in zee nochtans blijkbaar geen probleem. Zo vergeleken Gavis en Ferguson (15) de hoeveelheden kwik die in de oceaan terechtkomt door verwerking van rotsen en door menselijke activiteiten (pollutie). Tevens rekening houdend met de hoeveelheid kwik die van nature uit in de oceanen aanwezig is en met het opnemen van dit metaal uit water door slib, berekenen de auteurs dat 3450 jaar nodig zijn om de hoeveelheden in oceanen en zeeën te verdubbelen. Dit komt ruwweg overeen met een schatting van Schuiling (16), die zegt dat de hoeveelheid kwik aanwezig in opgeloste toestand ruim 1.000 x zo groot is als de huidige wereldproductie. Lopez-Cardoso (17) schat dat de hoeveelheid kwik in zeeën en oceanen jaarlijks met 0,03 % toeneemt.

Het staat spijtig genoeg evenzeer vast dat kustwateren en binnenwateren wel sterk aan pollutie onderhevig kunnen zijn. Het Minamata-incident is daar een voorbeeld van, hoewel men mag stellen, dat nu het kwikgevaar beter gekend is, een dergelijke zware pollutie zich wel niet snel meer zal herhalen. Minder zware pollutiegevallen, die echter toch erg genoeg zijn om de wateren in kwestie voor de visvangst te sluiten, doen of deden zich voor in delen van Botnische Golf (Zweedse kustwateren) en bepaalde grote meren in de U.S.A., Canada

en Zweden. Dichter bij ons hebben Nederlandse onderzoekers berekend dat de jaarlijkse gemiddelde kwiklast van de Rijn 70-100 ton zou bedragen (18) en dat bijvoorbeeld jaarlijks 10 ton kwik naar het IJsselmeer worden getransporteerd. Die toestand brengt bijvoorbeeld mee dat exclusief visetende dieren zoals de zeehonden daar in hun bestaan worden bedreigd.

Het is een welbekend feit dat kwik in de voedselketen wordt opgenomen en daar geconcentreerd wordt. Voor zover dit nog nodig is kunnen wij in dit verband wijzen naar studies van De Wolf en anderen (19) waarbij het verband tussen kwik in het water en kwik in de mosselen duidelijk werd aangetoond. Men mag dus wel aannemen dat tengevolge van kwikpollutie mosselen die in kustwateren leven verhoogde gehalten aan kwik kunnen bevatten. Hoge gehalten van kwik in mosselen betekenen nog niet dat vis afkomstig van hetzelfde gebied ook hoge gehalten bevat. Inderdaad, Portmann (18) toonde aan dat de gehalten aan zware metalen van in Britse waters geoogste schelpen mosselen en oesters niet toelaten het gehalte in vissen gevangen in hetzelfde gebied te voorspellen.

Voor typische zeevis is de toestand nog veel minder ernstig daar hij in een niet gcontamineerd milieu leeft.

Niettemin is het mogelijk dat langs de voedselketen om er zich kwik in minder belangrijke mate zou kunnen opstapelen in dergelijke vissen. Dit gevaar schijnt over het algemeen wel mee te vallen vermits de toestand op wereldschaal over het algemeen nog vrij gunstig is. Volgens een FAO/WHO rapport (10) bevat 99 % van de commerciële visvangst minder dan 0.5 ppm kwik. Dit is de norm die door de meeste landen aanvaard werd. Een overschrijding van de norm in 1 % der gevallen is een normaal verschijnsel. Zo overschrijden bijvoorbeeld in België zowat 2 % der onderzochte groenten- en fruitstalen de in ons land gestelde normen voor pesticiden residus (21).

Verder bevat 95 % van de vangst minder dan 0,3 ppm. Het blijkt dat die algemene cijfers ook voor België gelden, waar de toestand zelf ietwat gunstiger is (cijfers van het Ministerie van Landbouw). Hier en daar, bijvoorbeeld in Zweden, is zoals reeds gezegd in het inleidend hoofdstuk de toestand veel minder goed en moesten speciale maatregelen zoals beperking van het visverbruik of vangstverbod genomen worden.

Deze voorlopig aanvaardbare toestand mag ons niet toelaten te besluiten dat er geen kwikprobleem is. Een der bezwarende factoren is hier dat anorganisch kwik in de wateren tot methyylkwik wordt omgezet. Een verder gaande accumulatie in de voedselketen resulterend in gevaarlijker kwikconcentraties is zeker niet uitgesloten op middellange termijn.

Vermits vis en schaaldieren één der kritieke punten schijnen te zijn, stelt zich daar natuurlijk de vraag boven welke limiet men mag aannemen dat vis gepolueerd is of anders gezegd, welke het natuurlijk gehalte in vis is.

5. Natuurlijke kwikgehalten in vis.

De meeste onderzoekers nemen thans aan dat gehalten in vis die de 0,2 ppm overschrijden niet natuurlijk zijn (22, 23). Met moet op twee verwarringen wijzen die vaak voorkomen in de minder wetenschappelijke literatuur die de laatste jaren over kwik in vis is verschenen.

Deze zijn:

1. Alle gehalten die hoger liggen dan 0,2 ppm zijn te wijten aan pollutie. Dat zulks niet klopt wordt duidelijkst aangetoond aan de hand van onderzoeken gedaan over de gehalten in tonijn en zwaardvis. Deze gehalten liggen heel vaak rond 1 ppm en dalen slechts zelden beneden de 0,2 ppm. We kunnen wat de Belgische markt betreft, in dit verband verwijzen naar een studie van Prof. Fouassin van de Luikse Universiteit.

Men zou dus op het eerste zicht moeten concluderen dat de meeste tonijnen gecontamineerd zijn. Thans is men echter in werkelijkheid tot tegengestelde conclusies gekomen. Hamond (24) concludeert bijvoorbeeld dat de hoge gehalten in deze vissoorten te wijten zijn aan het natuurlijk gehalte van het mariene milieu en aan de fysiologie van de vissoort in kwestie. Miller et alii (25) bepaalden de kwikniveaus van museumspecimens van 7 tonijnen die 62 tot 93 jaar geleden werden gevangen en van een zwaardvis die 25 jaar geleden werd gevangen. De gehalten liggen in hetzelfde gebied als deze die gevonden werden in recente specimens. Nu weet iedereen die vertrouwd is met de moeilijkheden van de sporenanalyse dat de interpretatie van resultaten bekomen op museumspecimens zeer gevaarlijk is. De studie blijkt echter grondig rekening te hebben gehouden met allerlei blanchomoeilijkheden, zodat tegen de resultaten weinig in te brengen is. De conclusie dat gehalten duidelijk boven 0,2 ppm in de genoemde vissoorten natuurlijk zijn ligt dan ook voor de hand. Het lijkt dan ook meer dan waarschijnlijk dat de natuurlijke gehalten van verschillende vissoorten verschillende waarden aannemen. De thans aanvaarde grens van 0,2 ppm kan dan ook slechts beschouwd worden als een generaliserende grens, die gehanteerd wordt omdat men niet over de cijfers per soort beschikt.

2. De laagste gevonden gehalten zijn de natuurlijke gehalten. Ook dit is niet correct. Levende wezens hebben weliswaar feedback mechanismen waarbij de concentraties van de elementen (vb. in het serum) constant gehouden worden. Deze mechanismen zijn echter des te slechter naarmate een element minder essentieel is. Zo zijn de grenzen waartussen de calciumconcentraties schommelen klein. Voor koper zijn die grenzen reeds heel wat groter en voor fluor is dat in nog veel grotere mate het geval. Het is normaal dat de concentratieschommelingen voor kwik, waarvan de waarde als noodzakelijk oligoelement op dit ogenblik zeker niet bewezen is, nog groter zijn. De gevonden laagste waarden zijn dus toevallige laagste waarden en de conclusies dat dit de natuurlijke waarden zijn is verkeerd.

Incidenteel leidt dit er ons toe na te gaan of kwik misschien niet een eigen essentiële rol in levende wezens vervult. Louter chemisch gezien zou dit geen verwondering moeten baren. Kwikionen zijn zowat de sterkst complexvormende metaalionen die gekend zijn. Het biologisch belang van complex- en chelaatvorming is voldoende bewezen. Het lijkt dan ook niet totaal onwaarschijnlijk dat kwik ergens essentieel zou zijn voor de vorming van een of ander complex waartoe andere metaalionen niet in staat zijn. Het is trouwens niet de eerste keer dat men zich vragen stelt over de mogelijke essentialiteit van kwik. Zo kwam bijvoorbeeld Eyl (26) tot de conclusie dat alles er op wijst dat gehalten van 0,2 ppm kwik natuurlijk voorkomen in verschillende dingen, daarbij inbe-

grepen de weefsels van levende wezens. Volgens hem wijst dit gehalte er op dat het heel goed mogelijk is dat kleine gehalten aan kwik wenselijk en zelfs vitaal zijn voor plant-, dieren- en menselijke gezondheid, zoals dat ook het geval is voor andere sporenelementen. Goldwater (27) veronderstelt dat de mens gedurende de miljoenen jaren waarschijnlijk een groeiende tolerantie tegen kwik heeft opgebouwd. Dergelijke verdraagzaamheid zet zich vaak om in afhankelijkheid en het is volgens deze auteur dan ook redelijk aan te nemen dat de mens, zoals andere levensvormen, nu afhankelijk is geworden van kwik, als nuttig sporenelement. Het is wel zo dat dergelijke redeneringen eerder speculatief zijn, en dat nog niet werd aangetoond dat kwik inderdaad essentieel is. Anderzijds moet men niet vergeten dat men zulks voor enkele jaren ook dacht van elementen zoals silicium en tin, maar dat ondertussen is bewezen dat deze wel degelijk essentieel zijn (28).

Het feit dat gehalten tot 0,2 ppm als normaal worden beschouwd en dat anderzijds normen werden voorgesteld die consumptie verbieden boven 0,5 ppm wijst er op dat er een ongewoon klein verschil is tussen de normale expositie van de bevolking en deze die als niet meer aanvaardbaar wordt beschouwd. Dit heeft, zoals wij verder zullen zien, een implicatie op de normstelling. Het moet ook aanzetten tot het nemen van maatregelen met het oog op het niet verder verkleinen van het bestaande verschil.

6. *Kwikcontaminatie in vis en normstelling.*

Uit hetgeen vooraf gaat blijkt dus wel degelijk dat er een kwikverontreiniging kan bestaan en dat deze zich tot vis kan uitbreiden. In onze streken is dat gelukkig veel minder het geval en men constateert dat de gemiddelde vis niet gecontamineerd is. Het vraagstuk is te ernstig om met deze constatacie het probleem als afgehandeld te beschouwen. Er bestaat immers een kleine kans een vis die gecontamineerd is op tafel te krijgen en men dient zich af te vragen welke maatregelen dienen getroffen en welke normen eventueel dienen gesteld.

De houding die er in bestaat te zeggen dat elke kans op het eten van „gepollueerde” voeding moet vermeden worden is echter evenmin ernstig. Zij geeft blijk van een verregaand gebrek aan kennis over wat voedsel eigenlijk is en wat het bevat. De mens leeft nu eenmaal in een milieu dat geen natuurlijk milieu is. Dat geldt trouwens niet alleen voor het voedsel, maar ook voor de meeste andere leef- en werkomstandigheden.

Wat voedsel betreft is het zo dat op dit ogenblik alle levensmiddelen ofwel additieven (opzettelijke toevoegsels), hetzij residuen (onopzettelijke toevoegsels ofwel technologische toevoegsels genoemd) bevatten. De additieven zijn weliswaar aan een vrij strenge wetgeving onderworpen en vooraleer hun gebruik wettelijk toegelaten wordt, worden zij op eventuele nadelige werkingen onderzocht. Niettemin bestaat bijna steeds de kans dat op lange termijn een cancerogeen effect bestaat. Dit werd bijvoorbeeld zeer recent beweerd voor het produkt diethylpyrocarbonaat waarvan in België de aanwezigheid in bepaalde in Duitsland gebottelde wijnen is toegelaten. Wat de residuen betreft kan men, om zich te beperken tot voorbeelden die tot het grotere publiek zijn doorgedrongen, wijzen op de mogelijkheid dat melk veel lood bevat als deze melk afkomstig is van koeien die langs de autobaan grazen, dat melk ook peni-

cillineresiduen kan bevatten met het gevaar van allergische verschijnselen, dat vlees residuen bevat van hormonen en antibiotica, dat gerookte vis benzo-pyrenen bevat, hetgeen bij grote verbruikers zeker verhoogde kansen op kanker schept, dat groenten en fruit residuen kunnen bevatten van pesticiden. Zo kan men lang doorgaan en kan voor elk levensmiddel wel iets gevonden worden. In dergelijke gevallen begint men gewoonlijk met het overheidsbeleid aan te klagen. In werkelijkheid is het zo dat in België een niet perfecte, maar toch behoorlijke wetgeving bestaat. Ook de controle die bestaat is heel behoorlijk al is zij dan in bepaalde domeinen beter dan in andere. Uit de opsomming van de mogelijke residuen die verre van volledig is blijkt de onmogelijkheid een volledig sluitend controlesysteem op te bouwen.

Uit dit alles blijkt dat kwik in vis geen alleenstaand probleem is en dat het in vergelijking met een aantal andere zaken als eerder onbelangrijk moet worden beschouwd. Niettemin kan er een probleem zijn en het is onze bedoeling in de volgende paragrafen na te gaan welke de omvang van het probleem is en welke normen eventueel moeten gesteld worden.

Het opstellen van dergelijke normen moet rekening houden met alle aspecten van het probleem. Zo moet onder andere ook rekening gehouden worden met het natuurlijk voorkomen van kwik in het milieu. Meer speciaal in het geval van vis, moet rekening gehouden worden met de hoeveelheid kwik die in andere levensmiddelen voorkomt. De toxicologische en epidemiologische benaderingen van het probleem moeten dan verder toelaten tot een normstelling te komen.

7. Het gehalte van kwik in andere levensmiddelen.

Voor zover ons bekend bestaan er geen belgische resultaten over andere levensmiddelen dan vis- en schaaldieren. Nochtans zou dit zeker de moeite lonen zoals uit onderstaande tabel blijkt. Deze tabel omvat de resultaten van vergelijkende studies uitgevoerd op bronnen van dierlijke proteïnen (de gehalten in plantaardig materiaal liggen duidelijk lager). Alle resultaten zijn in ppm en alleen de maximumwaarden worden aangegeven.

Stock (1934) (29) Duitsland		Stock (1938) (30) Duitsland		Gibbs (1940) (31) U.S.A.	
1. Vis	0.18	1. Vlees	0.28	1. Vlees	0.044
2. Vlees	0.07	2. Vis	0.18	2. Vis	0.014
3. Kaas	0.01	3. Vlees	0.02	3. Melk	0.007
4. Melk	0.004	4. Melk	0.035		
5. Boter	0.002				

Pujimura (1964) (32) Japan		Goldwater (1964) (33) U.S.A.		Jervis (1970) (34) Canada	
1. Vis	0.54	1. Vlees	0.15	1. Zeevis	0.20
2. Vlees	0.36	2. Boter	0.14	2. Vlees	0.17
3. Melk	0.007	3. Vlees	0.08	3. Kaas	0.06
		4. Vis	0.06	4. Kip	0.05
		5. Melk	0.008		

Hoe groot het percentage methylkwik is in deze voedingsmiddelen staat niet vast. Als men nu die verschillende waarden bestudeert dan blijken de gemiddelde waarden van vis niet of weinig hoger te zijn dan deze in andere bronnen van dierlijk eiwit zoals vlees. Deze vaststelling wordt tegengesproken door een Zweeds rapport (11) waarbij men zich concentreerde op de analyse van een aantal vlees- en vissoorten. De hoogst gevonden gehalten waren 0,13 ppm voor varkensribben en 0,18 ppm voor varkenslever. In de vis werden soms 20 ppm (snoek) vastgesteld. Ook het laatste FAO/WHO rapport (20) legt het accent op kwik in vis. Het vermeldt immers dat de gehalten in groenten steeds zeer laag zijn. Vlees en melkprodukten kunnen integendeel een weinig kwik bevatten, waarvan een gedeelte als methylkwik, waarschijnlijk afkomstig van residus aanwezig in vismeel of graan behandeld met fungiciden.

Uit al dit materiaal zouden wij tentatief volgende hypothese willen naar voor brengen: het natuurlijk gehalte in vis en andere dierlijke proteïnen ligt in het gebied gaande tot 0,2 ppm. Vis is echter meer onderhevig aan sterke pollutie. In situaties zoals deze in Zweden waar sterke contaminaties bestaan, is het logisch zich bijna uitsluitend te concentreren op kwik in vis. In de Belgische situatie waar kwikpollutie in vis gering is, zouden de studies meer moeten gericht worden op totale diëten.

Men kan nog wel even vermelden dat er naast vis alleszins een ander levensmiddel zeker onderzocht moet worden. Het gebruik van alkylkwik fungiciden leidt tot verhoogde kwikconcentraties in zaadetend wild gevogelte. De consumptie van fazanten werd om die reden bijvoorbeeld verboden in een aantal staten van de U.S.A. (35).

8. Normen voor kwik in vis voor België.

De klassieke werkwijze voor het vaststellen van een norm bestaat erin te verrekken van een no-effect level, t.t.z. een toxicologisch vastgestelde hoeveelheid waarbij geen enkel waarneembaar effect werd vastgesteld. Indien de no-effect level bepaald werd op dieren dan moet men de resultaten betrekken op de mens en dan wordt door een factor 10 gedeeld. Daarna wordt om rekening te houden met de verschillende gevoeligheden van de mens voor eenzelfde dosis van hetzelfde produkt opnieuw gedeeld door een factor 10.

Beschikt men over no-effect levels rechtstreeks bepaald uit waarnemingen bij de mens dan volstaat een enkele deling door 10. Het zo verkregen getal wordt de acceptable daily intake genoemd (ADI) of dus de dagelijks aanvaardbare dosis, en wordt uitgedrukt in mg/kg lichaamsgewicht/dag.

De laagste in de literatuur geciteerde ADI is 0,4 μ g methylkwik/kg lichaamsgewicht per dag (zie bespreking Zweeds rapport).

Daarna berekent men uit de ADI de permissible level (het toelaatbare niveau in een voedingsmiddel). De daarvoor gebruikte formule is:

$$p.l. = ADI \times \text{lichaamsgewicht/voedingsfactor}$$

Het lichaamsgewicht wordt in dit soort studie gewoonlijk gelijk gesteld aan 60 kg. Eigenaardig genoeg gebruikt men voor studies over acute toxiciteit 70 kg en ook de Zweedse studie gebruikt dit gewicht. De voedingsfactor wordt ook uitgedrukt in kg en geeft de gemiddelde hoeveelheid van het voedingsmid-

del in kwestie aan dat dagelijks gebruikt wordt. Om op internationale schaal te kunnen werken heeft men vroeger de gemiddelde hoeveelheden geconsumeerd in de USA als standaard aanvaard.

Thans gebruikt men liever niveaus die slechts door 15% van de bevolking worden overschreden (36). Deze hoeveelheid is zowat gelijk aan 2 tot 3 maal de gemiddelde consumptie. In België bedraagt die 0,03 kg, zodat de voedingsfactor 0,075 kg wordt. Men komt dan tot een permissible level van 0,35 ppm bij methylkwik.

Het gehalte aan methylkwik ligt gewoonlijk tussen 50 en 100 %.

De FAO/WHO stelt zoals wij verder zullen zien grenzen voor totaal kwik die gelijk zijn aan 1,5 x de concentratie voor methylkwik. De norm is dan 0,52 ppm totaal kwik. Dit ligt zeer dicht bij hetgeen de meeste landen aannemen als norm (0,5 ppm), al is die berekening dan waarschijnlijk op minder rigoreuze manier geschied. Dit is het geval in de U.S.A., Zwitserland, Australië en Canada (37). In Italië is het 0,7 ppm. Hoewel ons geen officiële bevestiging gekend is, lijkt het er op dat de 0,5 ppm limiet ook in België zal toegepast worden. Strengere normen werden toegepast in Zweden en men heeft, ten onrechte, gedacht dat deze normen algemeen toepasselijk waren. De conclusies die men daar bereikte zijn de volgende :

- een toegelaten niveau van 1 ppm in gecontamineerde vis kan voor gevolg hebben dat de laagste limiet bereikt kan worden voor zeer grote verbruikers die zeer gevoelig zijn voor kwik waarbij de eerste klinische symptomen zouden waargenomen worden. Ongeveer een derde van de bevolking zou aan grotere concentraties blootgesteld zijn dan het aanvaarde niveau uitgerekend met de normen geciteerd in paragraaf 2.
- bij een toegelaten niveau van 0,5 ppm zouden de allergrootste verbruikers nog de toxicologische limiet kunnen bereiken en zouden 10 % van de bevolking nog aan te grote concentraties kunnen blootgesteld zijn.
- een toegelaten niveau van 0,2 ppm is aanvaardbaar.

Deze conclusies werden hier en daar afgedrukt maar vaak verkeerd geïnterpreteerd. Inderdaad, deze resultaten werden bekomen uitgaande van zweedse consumptiepatronen en van concentraties voorkomend in door de zweedse consument verbruikte vis. Daartoe werd een vereenvoudigend model opgesteld dat veronderstelt dat de Zweed slechts twee soorten vis eet, namelijk hetzij gecontamineerde vis (36 % van de bevolking) en niet gecontamineerde vis (64 %). De hoger beschreven conclusies werden bekomen, mits aan te nemen dat de hoger geciteerde toegelaten niveaus de *gemiddelde* niveaus en *niet* de maximale niveaus waren. De auteurs van dit rapport merken trouwens zelf op dat de zo berekende niveaus van blootstelling van de bevolking te hoog zijn. Gezien de uitzonderlijk hoge niveaus die men in vele vissen gevangen in Zweedse wateren noteert is dit echter wel te rechtvaardigen.

In België is het gemiddelde niveau lager dan 0,2 ppm en wordt dus aan de Zweedse normen zonder meer voldaan. Interessant is het vast te stellen dat het Zweedse rapport werkt met uitgemiddelde verbruiken over één week. Dit idee en de normen betreffende toegelaten verbruik werden in zeer grote mate overgenomen in het meest recente rapport van de FAO/WHO (Food and Agricul-

tural Organisation / World Health Organisation, de internationale organisatie waarvan de aanbevelingen in dit gebied een grote internationale weerklank hebben). Zij oordelen dat de notie van acceptable daily intake, aanvaardbare dagelijkse dosis, niet aanvaardbaar is en dit onder andere om volgende redenen die ook uit hetgeen voorafgaat in dit artikel volgen :

- kwik heeft een cumulatief effect en er stelt zich slechts langzaam een evenwicht in tussen opname en excretie. Het vaststellen van een dagelijkse dosis vereist nochtans dat de dagelijks opgenomen dosis snel geëlimineerd wordt.
- Er is zoals gezegd een zeer kleine marge tussen de opgenomen hoeveelheid kwik die als normaal wordt beschouwd, alleszins in bepaalde landen, en de hoeveelheid die tot intoxicaties aanleiding geeft. Het vaststellen van een ADI op de klassieke manier zou volgens het rapport van de FAO/WHO in sommige landen aanleiding kunnen geven tot het verkrijgen van cijfers die een normale voeding niet toelate. Daarom heeft de FAO/WHO commissie besloten over te gaan tot het vaststellen van *wekelijks* aanvaardbare dosissen. Daar men nog niet over alle informatie beschikt om die dosissen exact vast te stellen wordt zij slechts voorlopig vastgesteld. De officiële benaming is dan de dose hebdomadaire tolérable temporaire of provisoire. Een van de voornaamste voordelen is dat men op die wijze rekening houdt met het feit dat een bepaald voedselonderdeel op een bepaalde dag duidelijk meer kan bevatten dan het gemiddelde, hetgeen gezien het cumulatief en chronisch effect van kwik geen kwaad kan.
Dit betekent ook dat de krantenkoppen over de kans dat nu en dan vissen op tafel komen die meer dan het gemiddelde bevatten, zinloos zijn. Hetgeen telt is dat een bepaalde bevolkingsgroep gedurende een week niet meer gebruikt dan de wekelijkse aanvaardbare dosis.

Wat de cijfers betreft blijkt het FAO/WHO de strengste gekende normen, nl. de Zweedse, toe te passen, vermits 0,2 mg methylkwik (d.i. gelijk aan $0,4 \mu\text{g} \times 70 \times 7$) of 0,3 mg totale kwik als wekelijkse aanvaardbare dosis werd aanvaard. Voor België betekent dit als het gemiddelde 0,15 ppm totale kwik is en men aanneemt dat dagelijks vis geconsumeerd wordt, dat een dagelijks visgebruik van iets meer dan 250 gram aanvaardbaar is (hetgeen werkelijk veel is). Men zal daar misschien tegen opwerpen dat de kans niet denkbeeldig is dat iemand toevallig door ongeluk verschillende dagen meer dan het gemiddelde zal verbruiken. Dit kan zoals het rapport van de FAO/WHO opmerkt, hege-naamd geen kwaad : het vermeldt inderdaad letterlijk dat het comité zich wel bewust is dat met het huidige gehalte aan kwik de wekelijkse dosis boven de 0,2 mg kan komen, maar dat deze dosissen gedurende gelimiteerde perioden kunnen verdragen worden zonder aan de gezondheid te schaden. Men mag dus wel degelijk zonder enige vrees gebruik maken van de gemiddeldes door een welbepaalde bevolkingsgroep verbruikt zonder zich zorgen te maken over eventuele uitschieters. In die omstandigheden heeft het systematisch controleren van vangsten om de enkele vissen die misschien een iets hoger gehalte vertonen te weren, weinig zin.

Wel is het onderzoek nodig naar het gemiddeld gehalte. Dergelijk onderzoek wordt reeds sinds geruime tijd (vóór het verschijnen van de eerste kranten-artikelen) uitgevoerd door de diensten van het ministerie van Landbouw. Wij mogen dus wel besluiten dat in deze zaak de overheid wel haar plicht heeft gedaan.

Men stelt dus vast dat, uitgaande van de thans door de wetenschappelijke communiteit blijkbaar algemeen aanvaarde normen die, voor het eerst werden vastgelegd in het in 1971 verschenen Zweedse rapport en van het in 1972 verschenen rapport van de FAO/WHO dat :

- volgens de klassieke ADI tot permissible level berekening de norm op 0.5 ppm moet gesteld worden ;
- aan de strenge Zweedse normen in België voldaan wordt ;
- uitgaande van de wekelijks aanvaardbare dosis uitgerekend wordt dat dagelijks meer dan 250 gram vis mag worden verbruikt (in de Belgische situatie);
- volgens die laatste berekening de huidige situatie zelfs geen Belgische norm zou vereist zijn. Nochtans lijkt het beter een norm van 0,5 ppm te stellen om het afzetten van duidelijk gecontamineerde vangsten uit vreemde landen te verhinderen en ook omdat het bestaan van zulke norm het consumentenpubliek opnieuw vertrouwen zou kunnen geven in het gezonde voedsel dat vis is.

9. Epidemiologische bevindingen in naburige landen.

Wij hebben in deze studie reeds uitvoerig gesproken over de kwikgehalten gevonden bij de mens zoals die werden vastgesteld in Zweden. In België bestaan dergelijke studies spijtig genoeg nog niet. In sommige van onze buurlanden is dat wel het geval. De Goeij (38) bepaalde bijvoorbeeld kwik in het haar van een aantal onzer Noorderburen. Zijn (voorlopige) conclusie is dat de gemeten waarden „niet onrustbarend” zijn. Ook in Groot-Brittannië werden dergelijke studies uitgevoerd. De conclusie werd gepubliceerd in het Marine Pollution Bulletin (39) onder de titel : fishes are safe to eat. Het blijkt dat zelfs vissers, (waarvan men kan verwachten dat zij veel vis eten) lage bloedkwikgehalten vertonen.

Besluit.

Uit wat voorafgaat hebben we een inzicht gekregen in het probleem van een dreigend gevaar in een onderdeel van onze voeding. Aan dit potentiëel toxicologisch probleem moeten we al onze nodige aandacht besteden tegelijkertijd om het te voorkómen, te controleren en te omschrijven.

Het is dringend noodzakelijk alle kwiklozingen uit te schakelen en het gebruik van kwik als insecticiden of fungiciden te beperken. Problemen om het biologisch aangemaakte methyلكwik op een of andere wijze uit het leefmilieu te verwijderen blijven voorlopig nog bestaan.

Bovendien ontbreekt het ons nog aan kennis om het toxicologisch gebeuren

om en rond de kwikverbindingen en vooral methylkwik te controleren. Tal van gegevens en schakels in de toxicologische studie ontbreken. Hetzelfde kan gezegd worden van de analytische technieken: zij zijn nog niet voldoende betrouwbaar.

Het ontbreken van deze zeer noodzakelijke gegevens stelt de voorgestelde normen op losse schroeven. Hierdoor krijgen ze een voorlopig karakter.

Niettemin zijn verschillende instanties zoals de FAO/WHO tot een norm gekomen. De toepassing hiervan in België leidt tot de conclusie dat een tolerantienorm van 0,5 ppm volstaat om alle gevaar te weren. Het blijkt trouwens dat het tijdelijk en occasioneel licht overschrijden van deze norm geen enkel gevaar meebrengt. Tenslotte zijn er slechts twee gevallen (Minamata en Niigata) gekend waar langs vis om een intoxicatie met methylkwik geschiedde. In geen enkel der soms nochtans sterk geëxposeerde bevolkingen werd ook maar een enkele intoxicatie vastgesteld, hoewel er veel onderzoek in die richting werd uitgevoerd. De Belgische bevolking is weinig geëxposeerd en de paniecreactie van de Belgische verbruiker is dan ook helemaal niet gerechtvaardigd.

Indien dan toch aanbevelingen moeten gedaan worden voor onderzoeken die betrekking hebben op de Belgische situatie dan lijkt het nuttigste:

1. een epidemiologische studie van sterk geëxposeerde bevolkingsgroepen;
2. een onderzoek naar het gehalte van kwik in totale diëten.

Literatuur referenties.

1. Kurland L.T., Faro, S.N., Siedler, H., World Neurology, 1, 370 (1960).
2. Jensen, S., Jernelöv, A., Biocidinformation, nr 10, 4 (1967).
3. Wood, J.M., Kennedy, F.S., Rosen, C.G., Nature, 220, 173 (1968).
4. Berlin, M., Ullberg, S., Arch. Environmental Health, 6, 589 (1963).
5. Irukayama, K. et al., Nisskin Igaku, 50, 491 (1963). — geciteerd door Löfroth G., Ecological Research Committee Bull., nr. 4. Swedisch Natural Science Research Council.
6. Berlin, M., Ullberg, S., Arch. Environmental Health, 6, 602 (1963).
7. Matsumo, H., Takeuchi, T., J. Neuropathol. Exp. Neurol., 24, 563 (1965).
8. Aberg, B., Ekman, L., Falk, R., Greitz, V., Persson, G. en Snihs, J., Arch. Environ. Health, 19, 478 (1969).
9. Skerfving, S., Hansson, K., en Lindsten, J., Arch. Environ. Health, 21, 133 (1970).
10. Löfroth, G., Ecological Research Committee bull, nr 4 (2nd edition) Swedisch Natural Science Research Council.
11. Report Expert Group National institute of Public Health. Stockholm, Sweden. Nordisk Hygienisk Tidschrift. Suppl. 4.
12. Westö, G., Acta Chemica Scandinavia, 20, 2131 (1966), ibid. 21, 1790 (1971); ibid. 22, 2277 (1968).
13. a) H.J.M. Bowen, Analyst, 92, 124 (1967).
b) H.J.M. Bowen in Advances in Activation Analysis, J.M.A. Lenihan en S.J. Thompson, editors, Vol. 1 - p. 101, Academic Press, London (1969).
14. J. Heinonen, D. Merten, O. Suschny, p. 137 van referentie 22 (1972).
15. J. Gavis, J.F. Ferguson - Water Research 6, 989 (1972).
16. R.D. Schuiling - Chem. Weekblad, 66, 16 (1970).
17. R. Lopez-Cardoso - Chem. Weekblad, 26, 8 (1972).
18. J.E. Portmann, Marine Pollution Bulletin 2, 157 (1971).
19. P. De Wolf, W.Ch. De Kock, A. Stam - TNO-Nieuws 27, 497 (1972).
20. FAO/WHO, 16e rapport van het FAO/WHO comité over voedseladditieven, Technisch Rapport 505, Genève (1972).

21. Th. De Rijck - Het Ingenieursblad, 41, 601 (1972).
22. International Atomic Energy Agency, Technical Report Nr. 137, Vienna (1972).
23. D.W. Scholte Ubina, TNO-Rapport A60, tweede herziene uitgave (1971).
24. A.L. Hammond. Science 171, 788 (1971).
25. G.T. Miller, P.M. Grant, R. Kishore, F.J. Steinkruger, F.S. Rowland, V.P. Guin, Science 175, 1121 (1972).
26. T.B. Eyl, New England Journal of Medicine, 706 (1971).
27. L.J. Goldwater, Scientific American 224, 15 (1971).
28. E. Frieden, Scientific American 227, 52 (1972).
29. A. Stock, F. Cucuel, Naturwiss. 22, 390 (1934).
30. A. Stock, geciteerd door Goldwater (Ref. 27).
31. Gibbs, geciteerd door Goldwater (Ref. 27).
32. Fujirama, geciteerd door Goldwater (Ref. 27).
33. Goldwater, geciteerd door Goldwater (Ref. 27).
34. R.E. Jervis - Voordracht, 20th Canadian Chemical Engineering Conference, Sarnia, Ontario (1970).
35. J.G. Saha, Y.W. Lee, R.D. Tinline, S.H.F. Chinn, H.M. Austenson, Can. J. Pl. Sci 50, 597 (1970).
36. FAO Working Party on Pesticide Residues and WHO Expert Committee on Pesticide Residues (1967).
37. J.W. Copius-Pereboom, Chemisch Weekblad 32-33, 15 (1972).
38. J.J.M. de Goeij, Chemisch Weekblad, 2, 6 (1972).
39. Marine Pollution Bulletin, 2, 180 (1971).

A. VERCRUYSSSE

Lab. voor Farmacognosie,
 Fytochemie en Toxicologie, V.U.B.
 Paardenstraat 67
 1640 Sint-Genesius-Rode

D.L. MASSART

Lab. voor Analytische Scheikunde
 en Bromatologie, V.U.B.
 Paardenstraat 67
 1640 Sint-Genesius-Rode

Farm. Tijdschr. Belg., 50 (1973), nr. 4.